EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER METAPLASIEN DER TRACHEA

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT VON

RUDOLF BAER

AUS STRASSBURG I. ELS.

WIEN 1933

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
genehmigt auf Antrag von Herrn Professor Oppikofer
Tag der Promotion: 17. Januar 1934

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Wiener Monatsschrift für Ohrenheilkunde und Laryngo-Rhinologie
1933, Heft 12

Sonderdruck aus Heft 12, 67. Jahrgang (1933) der
Monatsschrift für Ohrenheilkunde und Laryngo-Rhinologie
Verlagsbuchhandlung URBAN & SCHWARZENBERG,
Wien IX, Frankgasse 4

Wörtliche Abdrucke von Artikeln dieses Blattes verboten,
Referate mit Quellenangabe gestattet.

Aus der Universitätsklinik für Ohren-, Hals- und Nasenkrankheiten zu Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. O. Voss.)

Experimentelle Untersuchungen über Metaplasien.

Von
Rudolf Baer.

Über das normale Vorkommen von Pflasterepithel in der Trachea besteht bis heute keine volle Klarheit. Kanthack hält selbst das im Kehlkopf stellenweise auffindbare Plattenepithel für etwas pathologisches. Er fand sogar bei Neugeborenen keine Plattenepithelinseln im Kehlkopf; auch die Epiglottis war beim Neugeborenen noch mit Flimmerepithel überzogen. Kanthack führt daher sowohl das verhornende Plattenepithel des Kehlkopfs, als auch das der Luftröhre auf Metaplasie zurück.

Stöhr hält es hingegen für sehr wahrscheinlich, daß das Epithel der Trachealhinterwand schon normalerweise variiert, denn er sah auch beim gesunden Manne geschichtetes Pflasterepithel und Tunica propria mit Papillen an dieser Stelle.

Askanazy untersuchte in 15 Fällen die Trachea genau durch, um zu klären, inwieweit auch schon normalerweise Plattenepithel vorkommt. Nirgends zeigte sich solches. Zur Erklärung des oft gefundenen Plattenepithels muß deshalb eine Metaplasierung des Flimmerepithels zu Plattenepithel angenommen werden.

Kahler, der 10 Tracheen in der Bifurkationsgegend untersuchte, fand in einem der Fälle, der klinisch an Lungen-, Kehlkopf- und Bronchialdrüsen-Tuberkulose erkrankt war, ausgedehnte Metaplasie. Er beschreibt weiterhin einen Fall von Trachealsarkom, bei dem der Tumor Plattenepithel trug. Da es unwahrscheinlich schiene, daß an der Stelle einer Sarkomentwicklung sich eine embryonal abgeschnürte Plattenepitheliinsel befände, nimmt er auch in diesem Falle Metaplasie an und führt sie auf den Reiz des sich in der Submucosa entwickelnden Tumors zurück.

Heymann sah in einzelnen Fällen, in denen eine Epithelmetaplasie vorlag, Reste von Entzündungen. Wenn er auch diese Entzündungserscheinungen als ätiologisch nicht belanglos betrachtet, so scheinen ihm doch die schon physiologischer Weise vorhandenen äußeren Einflüsse genügend, um die beschriebenen Veränderungen hervorzurufen. Als Beweis führt er an, daß die Pflasterepithelinseln immer an den Stellen vorzufinden seien, die äußeren Einflüssen am meisten ausgesetzt sind, z. B. an der Luftröhre der oberste Teil der Hinterwand. Für bedeutsam hält er weiterhin die Ausbildung von Papillen. Wo solche nicht vorhanden sind, soll sekundär entstandenes Plattenepithel vorliegen. Aber nach sehr langer Zeit kann auch bei den metaplastisch entstandenen Inseln noch Papillenbildung eintreten.

Über Beobachtungen an der Trachealschleimhaut der Katze berichten Schnitzler und Derbe. Während Schnitzler die von ihm gefundenen Plattenepitheliinseln für metaplastisch zustandegekommen hält, nimmt Derbe eine Fortleitung aus dem Kehlkopf heraus an. Bei den von ihm untersuchten Tracheen fanden sich zwei gegenüberliegende Streifen von Plattenepithel, die ohne Übergangsepithel im Flimmerepithel saßen. Demnach hält er eine Metaplasie für ausgeschlossen.

Zwar wurde später von Eichholtz eine Metaplasie des Trachealflimmerepithels auch als nicht vorkommend abgelehnt; es hat sich aber nach ihm kein Autor mehr gefunden, der sich vollkommen auf den Boden seiner Erklärung gestellt hätte, aber für einen geringen Teil der Fälle dürfte seine Ansicht doch heranzuziehen sein. Eichholtz erklärt alles Vorkommen von Plattenepithel in Zylinderepithel tragenden Schleimhäuten durch Hinüberwachsen von in der Nähe befindlichen Plattenepithel tragenden Stellen oder aus embryonal versprengten Keimen. Er versuchte an Hund und Katze durch Einnähen von Zylinderepithel tragenden Schleimhäuten in die Haut eine Epithelveränderung herbeizuführen. Die Resultate waren größtenteils negative. Wo Veränderungen waren, da glaubte er, ein Hinüberwachsen von der Seite

her gefunden zu haben. Wo sich aber Zeichen einer Metaplasie in Form eines Übergangsepithels zeigten, was ja eine „Epithelinsel" ausschloß, erklärte er den Befund als durch die Schnittrichtung der Präparate bedingt.

Von allen anderen Autoren wird jedoch das Vorkommen einer Metaplasie als erwiesen betrachtet. In der neuesten Literatur herrscht der Standpunkt vor, daß gelegentlich physiologischerweise Plattenepithel an der Hinterwand vorkommt. So schreibt Hajek: „Es kommen Inseln von Plattenepithel vor, insbesondere an der hinteren membranösen Wand. Es ist schwer zu sagen, ob sie hier ein normales Vorkommnis oder das Produkt pathologischer Vorgänge sind, da das Flimmerepithel, einmal schwer geschädigt und abgestoßen, sich nicht wieder regeneriert."

Eines aber ist sicher: Für das in vielen Fällen ausgedehnt vorgefundene Plattenepithel in der Trachea kann die Erklärung, daß es sich um etwas Physiologisches handele, nicht genügen, sondern es müssen andere Entstehungsursachen herangezogen werden. Hierfür spricht auch, daß wir bei ganz bestimmten Erkrankungen des Respirationstraktes und unter besonderen äußeren Verhältnissen für diesen immer wieder Plattenepithel vorfinden. Für diese Fälle muß der Begriff der Metaplasierung herangezogen werden. Unter welchen Bedingungen wurde nun eine Metaplasie des Trachealflimmerepithels zu Plattenepithel gefunden? Ich behandle zuerst die bisher auf diesem Gebiete gemachten experimentellen Untersuchungen.

Ein Teil dieser Untersuchungen wurde auf operativem Wege durchgeführt. Kawamura machte bei Hunden und Kaninchen ein Tracheostoma, nahm einen Schleimhautlappen aus der hinteren Trachealwand heraus, vernähte das Tracheostoma und versenkte den Schleimhautlappen in den Kreuzmuskel des Tieres. Diese Schleimhautstücke im Kreuzmuskel behielten in allen Fällen den Charakter des Zylinderepithels und es kam teilweise zur Zystenbildung. Dagegen fand er bei 2 von 12 Tieren nach 3 Wochen an der Stelle des Schleimhautdefektes anstatt des Flimmerepithels ein Plattenepithel, dessen unterste Schichten aus langen, senkrecht stehenden Zellen bestand, auf denen zuerst polygonale und dann platte Zellen aufsaßen. In der oberen Schicht beobachtete er Stachelbildung der Zellen, jedoch nur wenige Mitosen und keine Verhornung. Dieses veränderte Epithel ging nach allen Seiten allmählich in das gewöhnliche Flimmerepithel über. Kawamura gibt zwei Erklärungsmöglichkeiten:

1. Es war schon vor der Operation Plattenepithel vorhanden oder
2. Es hat eine Metaplasie vorgelegen.

Die erstere Annahme fällt weg, da er in der Umgebung nirgends Plattenepithel nachweisen konnte. Er folgert daraus das Vorliegen einer echten, direkten Metaplasie, die auf Grund einer durch chronische entzündlichen Reiz hervorgerufenen Regeneration zustande gekommen sein soll.

Versuche ähnlicher Art machte Citelli, der 6 Hunde tracheotomierte, eine eingeführte Kanüle 1 bis 4 Tage lang liegen ließ und dann die Wunde sich per granulationem schließen ließ. Nach 15, 21, 30, 45 und 60 Tagen wurden die Tiere durch Verblutung getötet. Über seinen Befund an der Stelle der früheren Tracheotomie schreibt Citelli: „Das Deckepithel regeneriert sich vor allem aus dem Deckepithel der Wundränder und zwar aus allen Schichten desselben, vorwiegend jedoch aus den jüngsten in sehr beschränktem Maße auch aus dem Epithel der angrenzenden und gerade vom Schnitt getroffenen Drüsengänge. In der Tat haben wir Karyokinesen gefunden. Dieses neugebildete Epithel ist im Anfang glatt und einschichtig, wobei die oberste auch platte Zellschicht beginnt, kubisch zu werden (nach 21 Tagen). Nach 30 Tagen beginnt dann die oberste Schicht zylindrisch zu werden und an gewissen Stellen Flimmerepithel zu zeigen." Nach 60 Tagen stimmte das Epithel in bezug auf Anordnung und Zahl der Schichten fast völlig mit dem normalen Flimmerepithel überein. Citellis Befunde widersprechen denjenigen Branchas, der am Meerschweinchen ähnliche Versuche ausgeführt hatte, allerdings gleich nach der Operation wieder zunähte und dann fand, daß das neugebildete Epithel sowohl Plattenepithel als auch gleich von Anfang an Zylinderepithel sein könne. Auf dem Narbenepithel sah er aber niemals Flimmerhärchen. Ähnliche Ergebnisse wie Citelli fand Streit, der die Tracheotomiewunde mit Kapselbazillen infizierte und die Wunde dann ohne Vernähung zugranulieren ließ.

Die Befunde von Citelli und Streit bieten eine sehr schöne Grundlage für die Annahme, daß bei chronischen Regenerationen die Regeneration nicht mehr über das platte, dann kubische Epithel zum Flimmerepithel geht, sondern durch die dauernd, schädliche Einwirkung bei der Plattenepithelphase schon Halt macht. Geht die Überstürzung noch weiter vor sich, so besteht die Möglichkeit einer malignen Entartung. Die meisten Karzinome der Trachea sind nach Kaufmann Plattenepithelkarzinome, „wobei man Epithelmetaplasien oder kongenitale Plattenepithelinseln als Ausgangspunkt heranzieht." Dagegen gibt Fränkel an, daß es sich meist um Adenokarzinome handele, wenn aber um Plattenepithelkarzinome, dann sicher von dem normalerweise in der Trachea vorkommenden Plattenepithel und Papillen tragenden Schleimhautpartien ausgehend.

Durch Einwirkung chemischer Stoffe versuchten Bockendahl und in neuerer Zeit Grossmann und Hofer Metaplasien hervorzurufen.

Bockendahl brannte mit einem Galvanokauter eine Öffnung durch einen der obersten Trachealringe und blies für einige Sekunden Osmiumdämpfe in die Trachea hinein. Die Tiere wurden nach 6, 12, 18 und 36 Stunden Zwischenzeit getötet. Mikroskopisch fand er an der getroffenen Stelle stark geschrumpfte Zellreste, in denen die Kerne entweder stark geschrumpft oder überhaupt nicht erkennbar waren. Eingebettet waren diese Zellreste in eine Membran, die aus feinkörnigem Detritus, freien Zellkernen und Eiterkörperchen bestand. In der Umgebung dieser direkt betroffenen Stelle fand Bockendahl erhaltene Zellen der basalen Schicht, während die Zellen der oberen Schicht teils ganz zerstört waren, teils Kernschrumpfung zeigten. Im umliegenden Epithel waren wesentlich mehr Kernteilungsfiguren vorhanden, als er an allen normalen Trachealepithelien beobachtet hatte. Teilweise fehlte der Flimmerbesatz, die sonst auffindbaren Becherzellen waren nicht zu sehen und die Zellen zeigten rundliche Gestalt und hatten annähernd gleiche Größe, d. h. in der Umgebung der von den Osmiumdämpfen betroffenen Stellen waren bei den Tieren Zeichen von Metaplasie eingetreten.

Grossmann und Hofer untersuchten die Veränderungen der Trachealschleimhaut des Meerschweinchens gegenüber verschiedenen Inhalationsträumen. Als bestes Mittel zur Hervorrufung von Epitheldefekten fanden sie das Chloroform. Dieses wurde eine halbe Stunde lang gegeben, dann die Tiere durch Herzstich entblutet. Sie fanden dann teilweise tiefgreifende Veränderungen des Epithels allerdings keine Metaplasierung. Im einzelnen kamen sie zu folgenden Ergebnissen: Bei den 3 oder 4 Tage nach der Narkose getöteten Tieren fanden sie keinerlei Veränderungen. Nach 2 Tagen ließen sich Reste untergegangener Epithelzellen und Detritus nachweisen, außerdem einzelne doppelkernige Zellen, solche mit großen bläschenförmigen Kernen sowie Kerne mit Einschnürungen. Diese letzteren Befunde werden aber nicht mit Sicherheit mit der Epithelregeneration in Zusammenhang gebracht. Bei den nach noch kürzerer Zeit getöteten Tieren fanden sich hochgradige Veränderungen: Das Epithel war an zahlreichen Stellen defekt, wobei allerdings die Basalzellen größtenteils erhalten blieben. Daneben einzelne doppelkernige Zellen, eingeschnürte Kerne und sonstige Kernveränderungen. Mitosen wurden nur selten beobachtet. Die Autoren schließen aus ihren Untersuchungen, daß das Trachealflimmerepithel sehr weitgehend einer vollständigen Regeneration fähig ist und daß diese Regeneration von den Basalzellen ausgeht. Daß sie noch keine Metaplasierung vorfanden, führen sie auf die fast vollständig erhaltene Basalmembran zurück. Erst wenn auch die Basalmembran geschädigt ist, und wenn die Defekte größere Ausmaße angenommen haben, soll eine Metaplasie eintreten.

Diese Versuche wurden von Huenermann an Katzen nachgeprüft und konnten nicht bestätigt werden. Er fand nach Einwirkung verschiedener Inhalationsnarkotika keinerlei Veränderungen. Huenermann führt die differierenden Versuchsergebnisse auf die ungleiche Widerstandsfähigkeit der Trachealschleimhaut bei den einzelnen Tierarten zurück.

Hingegen fand Huenermann eine Metaplasie bei einem Fall nach Gelbkreuzgasvergiftung. Es handelt sich dabei um einen Mann, der 1918 eine Gelbkreuzgasvergiftung erlitt, der dann bis 1927 an sich steigernden Beschwerden (Heiserkeit, Atembeschwerden) litt, und der 1927 wegen Kehlkopfkarzinom eine Laryngektomie gemacht bekam. Bei der histologischen Untersuchung fand sich auch in der Trachea typisches Plattenepithel mit Zapfenbildung.

Neben diesen experimentellen Arbeiten liegen verschiedene Angaben über das Vorkommen von Metaplasien bei Erkrankungen des Respirationstraktes vor.

Kanthack und Schridde berichten über Plattenepithel in der Umgebung von syphilitischen und tuberkulösen Geschwüren der Trachea.

Askanazy begegnete unter 90 Fällen von Influenza 38mal einem mit Pflasterepithelbildung einhergehenden Katarrh. Dieser dokumentierte sich ihm schon makroskopisch durch eine dünne, milchige Schicht, die nicht abstreifbar war. Das geschichtete Pflasterepithel trat in Luftröhre und Bronchien entweder in vielen kleinen Inseln, mit dem Flimmerepithel abwechselnd auf oder als kontinuierliche Lage. Als charakteristisch wird bezeichnet, daß die Zellen nicht wie beim normalen Epithel bis zur Membrana propria reichen, sondern es sind mehrere übereinandergeschichtete Epithelzellen vorhanden. In den 2 bis 3 untersten Schichten finden sich zahlreiche Mitosen. Papillenbildung wurde nur einmal an der Hinterwand der Trachea gefunden. Verhornung sah Askanazy in keinem Falle, jedoch fanden sich in seltenen Fällen morphologische Übergänge zwischen Plattenepithel und Flimmerepithel. Askanazy erblickt in der Bildung von Plattenepithel einen besseren Schutz des Organs gegen das Eindringen der Bakterien und ihrer Produkte in das Gewebe.

Über Veränderungen der Trachealschleimhaut bei chronischen Kanülenträgern berichten, allerdings in anderem Zusammenhange, Ohloff und Eichholtz. In Ohloffs Fall wurde ein 1½jähriges Kind wegen einer Diphtherie tracheotomiert und ging später an einer Bronchopneumonie zugrunde. An verschiedenen Stellen, an denen die Kanüle gelegen hatte, fanden sich schon makroskopische Veränderungen, die sich mikroskopisch als Plattenepithel darstellten. Es waren auch papillenartige Erhebungen vorhanden, so daß der Autor von einer „dem Typus der Oberhaut nebst Rete Malpighi annähernden Beschaffenheit" spricht.

Eichholtz beschreibt einen Fall, wo sich bei einem 3½jährigen Kinde im Anschluß an eine Tracheotomie immer wieder neue Granulationen in der Umgebung der Wunde bildeten, so daß oft neu ausgekratzt, geätzt und bougiert werden mußte. Nach 2 Jahren kam das Kind ad exitum und es fanden sich papillomatöse Wucherungen bis zur Bifurkation, die teilweise Plattenepithel trugen.

In neuerer Zeit wurden von Grossmann und Hofer systematische Untersuchungen auf diesem Gebiete gemacht, und zwar an den Tracheen chronischer Kanülenträger. Es ergaben sich dabei schwerwiegende Veränderungen in drei Richtungen:

1. Veränderungen am Epithel im Sinne der Metaplasie des Flimmerepithels in Plattenepithel.

2. Schwere entzündliche Erscheinungen der Schleimhaut mit Untergang der elastischen Elemente.

3. Untergang der Drüsenelemente der Trachea und der Bronchien.

Das so entstehende Plattenepithel reicht fast immer bis in die tiefen Partien der Hauptbronchien. Der Übergang vom Flimmerepithel zum verhornten Plattenepithel vollzieht sich ganz langsam, so daß die zylindrischen Zellen zuerst das Flimmern verlieren, dann allmählich den Charakter des mehrreihigen zugunsten des geschichteten Epithels verlieren und endlich das Aussehen eines verhornten geschichteten Plattenepithels annehmen. Auch die Basalmembran geht verloren. Das Plattenepithel reicht bis tief in die Drüsenausführungsgänge hinein.

Die Grenze zwischen Mukosa und Epithel ist nicht mehr geradlinig, sondern hat einer Papillenbildung Platz gemacht. Die ganze Mukosa zeigt starke entzündliche Infiltration, die einerseits bis in die Submukosa und Muscularis, andrerseits auch bis ins Pflasterepithel hineinreicht. Die elastischen Faserschichten sind zugrunde gegangen. Die Drüsenausführungsgänge sind voll von Sekret und dadurch hochgradig erweitert. Die Drüsen selbst haben

ihre normale Struktur verloren. Die Zellgrenzen sind teilweise verwischt und vielfach liegen die Zellreste nur in strukturlosen Hohlräumen.

Zusammenfassung.

Aus der bisher vorliegenden Literatur geht hervor, daß in der menschlichen Trachea nur in extrem seltenen Ausnahmefällen Plattenepithel vorkommt, ein Vorkommen, das man mit den Untersuchern Stöhr, Derbe, Eichholtz und Hajek sogar als physiologisch betrachten kann. Vielleicht muß man hier an ähnliche Zustände denken, wie bei den Magenschleimhautinseln im Ösophagus. In der weitaus größeren Zahl der Fälle ist das eventuell vorkommende Plattenepithel aber auf metaplastische Vorgänge zurückzuführen. Diese Metaplasie wird auf äußere Einflüsse bezogen, und zwar glaubt man, daß die Umwandlung des Zylinderepithels stufenweise so vor sich geht, daß zunächst die oberflächliche Schicht das Flimmern verliert, daß dann das Epithel immer mehr einen mehrschichtigen Charakter annimmt, und endlich das Aussehen eines echten Plattenepithels bekommt.

Bei bestimmten Erkrankungen des Respirationstraktes findet sich oft Plattenepithelmetaplasie, nämlich:

1. In der Umgebung luischer und tuberkulöser Geschwüre der Trachea;
2. bei Influenzakranken in der ganzen Trachea;
3. bei chronischen Kanülenträgern nach Tracheotomie bis zur Bifurkation.

Im gleichen Sinne sprechen bis zu einem gewissen Grade die experimentellen Untersuchungen. Es gelang experimentell Metaplasien zu erzeugen, teils durch rein operative Eingriffe, teils durch Inhalation von chemisch differenten Dämpfen, bei denen die Metaplasie dann an den von den Dämpfen getroffenen Stellen auftrat. Besonders erwähnenswert ist hier ein Fall von Metaplasie nach Gelbkreuzgasvergiftung.

Eigene Untersuchungen.

A. Inhalationsversuche.

Um einen Überblick über die Wirkung von Chloroform auf das Epithel der Trachea zu bekommen, habe ich auf Veranlassung von Herrn Professor Berberich zunächst die Versuche von Grossmann und Hofer nachgeprüft. Als Inhalationsnarkotika wurden hauptsächlich Chloroform, aber auch Äther verwandt. Die Meerschweinchen, an denen die Untersuchungen vorgenommen wurden, hatten alle durchschnittliche Größe und Gewicht, d. h. es wurde vermieden, ganz junge und leichte Tiere zu verwenden.

Die Narkosedauer belief sich im Durchschnitt auf zirka 30 Minuten, wurde aber in 2 Fällen, um ein möglichst intensives Trauma zur Anwendung zu bringen, auf $1^3/_4$ Stunden verlängert. Die Tiere wurden in Abständen von 24, 37 und 50 Stunden nach der Narkose durch Genickschlag getötet.

Die genauen Daten sind folgende:

Meerschweinchen	Narkosedauer	Narkotikum	Zwischenzeit bis zur Tötung
Nr. 20	30 Min.	Chloroform	24 Stunden
„ 21	25 Min.	„	37 „
„ 23	20 Min.	„	37 „
„ 38	105 Min.	„	37 „
„ 40	105 Min.	„	37 „
„ 19	30 Min.	„	50 „
„ 27	30 Min.	„	50 „
„ 25	30 Min.	Äther	37 „
„ 26	30 Min.	„	37 „
„ 22	5 Min.	Chloroform	+
„ 24	15 Min.	„	+
„ 39	20 Min.	„	+

Es gelang uns in keinem Falle, die von Grossmann und Hofer angegebenen Chloroformmengen (8 bis 12 cm) zu applizieren, da sich die Meerschweinchen als außerordentlich empfindlich gegenüber Chloroform erwiesen. Es wurde aber nur die Zeit in Anrechnung gebracht, während der die Tiere in tiefer Narkose waren.

Die histologische Untersuchung dieser 12 Tiere ergab prinzipiell folgenden Befund:

Die Trachea bot keine krankhaften Veränderungen, insbesondere konnten die von Grossmann und Hofer gefundenen Alterationen mit Verlust des Flimmerepithels niemals nachgewiesen werden. Wie aus der obenstehenden Tabelle hervorgeht, wurden die Versuche auf die verschiedensten Zeitabstände ausgedehnt und die Tiere auch nach wechselnden Zeitabständen nach der Narkose getötet. Wenn trotzdem keine Veränderungen, wie Epitheldefekte und Kernveränderungen im Sinne von Mitosen gefunden wurden, so kann ich die Differenz der Untersuchungsresultate nicht erklären, obwohl rein theoretisch die Ergebnisse von Grossmann und Hofer nicht zu erwarten sind. Da Grossmann und Hofer sehr erfahrene Autoren sind, so kann ich auch nicht annehmen, daß sie das Opfer einer Täuschung durch Fäulniserscheinungen an der Trachea geworden sind. Es bleibt also die Frage ungeklärt, ob tatsächlich nach kurzdauernder Inhalation eine Schädigung des Schleimhautepithels der oberen Luftwege auftritt.

B. Operative Untersuchungen.

Der andere Teil der Untersuchungen befaßte sich mit den Veränderungen der Trachea bei chronischen Kanülenträgern. Zu diesem Zwecke wurden Kaninchen tracheotomiert und eine Metallkanüle eingesetzt. Dieser Weg erwies sich aber als schlecht gangbar, denn die Tiere überlebten den Eingriff nur 1 bis 2 Tage. Durch die Kanüle wurde eine starke Entzündung des Respirationstraktes hervorgerufen, dadurch kam es zu einer hochgradigen Sekretion und die sowieso schon, entsprechend der engen Kaninchentrachea,

enge Kanüle wurde sehr rasch verstopft. So gingen die Tiere teils an Erstickung, teils an einer Pneumonie zugrunde.

Um die starken Entzündungserscheinungen zu umgehen, wurde dann versucht, die Metallkanüle durch eine Gummikanüle zu ersetzen, von der ein möglichst kurzes Stück in die Trachea eingenäht wurde. Nach Verschluß der Wunde wurde der Gummischlauch an der einen Halsseite nach oben geleitet, zwischen den Ohren festgenäht, so daß keine Gefahr bestand, daß der Schlauch durch den Schmutz des Tierstalles verstopft würde. Wenn auch hierbei die Entzündungserscheinungen nicht so hochgradig waren, so zeigte sich doch ein weiteres Hindernis in Form der Länge des Gummischlauches. Es war den Tieren anscheinend durch den langen Schlauch nicht möglich, einen genügend ausgiebigen Atmungsstoffwechsel durchzuführen. Deshalb mußte auch dieser Weg wieder verlassen werden und bei einer weiteren Anzahl von Tieren wurde die Gummikanüle möglichst kurz gemacht. Hierbe wurde aber wiederum sehr viel Schmutz aspiriert und der Gummischlauch vermied die Reizung der Schleimhaut doch nicht in genügender Weise.

Der Versuch, den Tieren gar keine Kanüle einzusetzen und die Trachea durch entsprechende operative Maßnahmen offen zu halten, scheiterte an der Enge der Verhältnisse beim Kaninchen. Es wäre hier ein ausgezeichneter Weg gewesen, die Einwirkung der direkt zugeführten Luft, unter Ausschaltung des Atmungsweges oberhalb der Trachea, zu studieren. Aber trotz sorgfältigster Vernähung der Öffnung nach allen Seiten verklebte sie schon nach wenigen Tagen. In diesen Fällen wurden die Kaninchen aber nicht getötet, sobald die Öffnung verklebt war, sondern die Tiere wurden noch viele Wochen am Leben gelassen, um dann feststellen zu können, inwieweit sich noch nach längerer Zeit Veränderungen im Narbenepithel finden lassen.

Kaninchen	Mit Kanüle	Ohne Kanüle	Art der Luftzuführung
Nr. 39	1 Tag	—	Gummi lang
„ 41	1 „	—	„ „
„ 46	6 „	—	„ „
„ 63	1 „	—	„ kurz
„ 653	1 „	—	„ „
„ 687	1 „	—	„ „
„ 49	1 „	5 Monate	Metallkanüle
„ 54	2 Tage	—	„
„ 60	2 „	—	„
„ 83	1 Tag	—	„
„ 121	1 „	—	„
„ 51	10 Tage	14 Tage	„
„ 65	—	4 „	Haut eingenäht
„ 78	—	4 „	„ „
„ 80	—	½ Monate	„ „
„ 82	—	2 Tage	„ „
„ 85	—	5 Monate	„ „
„ 86	—	9 Tage	„ „
„ 87	—	2 „	„ „
„ 88	—	2 Monate	„ „
„ 89	—	3 Monate	„ „

Die histologische Untersuchung der Trachea dieser 21 Kaninchen ergab im allgemeinen folgenden Befund:

Bei den Kaninchen, die keine Kanüle bekamen, sondern bei denen nur die Trachea in die Haut eingenäht wurde, finden sich keine tiefgreifenden Veränderungen. Der Teil von ihnen, der einige Tage nach der Operation ad exitum kam, zeigt etwas aufgelockerte Schleimhaut, die an einzelnen Stellen von Leukozyten und Fibrin bedeckt ist, während der andere Teil, der erst nach längerer Zeit getötet wurde, teils überhaupt keine Veränderung, teils etwas starken Gefäßreichtum und vereinzelt Fibrinbelag zeigt. Auch an der Stelle der Narbe sieht man keinerlei Besonderheiten. Hingegen findet man an den mit Metall- oder Gummikanülen versehenen Tieren hochgradige Entzündungserscheinungen. Man sieht vielfach vollkommen zugrundegegangene Schleimhaut, auf der ein breiter polypenartiger Fibrinbelag aufsitzt. An anderen Stellen ist die Schleimhaut durch Eitermassen und Bakterienhaufen ersetzt. Gelegentlich sind Eitermassen und Fibrin so stark, daß das ganze Lumen der Trachea verlegt erscheint. Da, wo die Schleimhaut noch ihre Struktur erkennen läßt, sind die Becherzellen ausgelaugt oder ganz zugrunde gegangen. Die Submukosa ist durchweg sehr gefäßreich und hyperämisch. Der Knorpel ist meist nicht verändert, doch dringt die Entzündung gelegentlich bis zu ihm vor.

Von diesem Befund weichen nur 2 Fälle ab: Kaninchen Nr. 65 (4 Tage Versuchsdauer; Trachea in die Haut eingenäht):

Starke Hyperämie der Submukosa. Schleimhautepithel stark abgeflacht, zum größten Teil nur ein- oder zweischichtig. Becherzellen kaum erkennbar. An einer Stelle liegen Fibrin- und Eitermassen auf der intakten Schleimhaut. Leichte Entzündung in der Submukosa.

Kaninchen Nr. 46 (6 Tage Versuchsdauer; kurze Gummikanüle):

Schleimhaut stellenweise hochgradig verdickt, mit Leukozyten infiltriert. Die Infiltration reicht bis in die Submukosa und in den Knorpel hinein. Der Knorpel ist zum Teil eingeschmolzen und durch Eitermassen ersetzt. Das Epithel ist ebenfalls an einzelnen Stellen verdickt, und zwar hat man an diesen Stellen den Eindruck eines mehrschichtigen flachen Epithels. An anderen Stellen hingegen ist das Epithel einschichtig und kubisch, anderwärts hingegen sind noch Schleimzellen in einem mehrschichtigen Epithel erkennbar. In der Nähe der Tracheotomie scheint das Epithel vorwiegend nekrotisch zu sein.

Aus diesen zahlreichen Versuchen der verschiedensten Art geht also ebenfalls hervor, daß das Epithel der Trachea zwar leicht nekrotisch wird, aber nur wenig, oder wie in meinen Versuchen fast gar keine Neigung zur Metaplasie zeigt. Der Einwand, daß es sich hier um eine nekrotisierende Entzündung handelt, erscheint allerdings berechtigt. Auf der anderen Seite muß man daran denken, daß beim Menschen gerade bei nekrotisierenden Prozessen, wie zerfallenden tuberkulösen Ulzera und Gummiknoten, die Metaplasien in der Trachea gefunden worden sind. Es wäre natürlich möglich, daß bei meinen Tieren die Versuchszeit mit der Kanüle zu kurz gewesen ist, wofür

gerade Fall 46 spricht, denn bei diesem Fall gelang es, das Tier 6 Tage mit der Kanüle am Leben zu erhalten. Wenn man jedoch an die Versuche von Grossmann und Hofer denkt und sie als richtig voraussetzen wollte, dann müßte man erst recht auch hier ein positives Resultat erwarten können. Auch diese negativen Versuche sprechen bis zu einem gewissen Grad gegen die Resultate von Grossmann und Hofer, wonach schon in ganz kurzer Zeit die oben beschriebenen Veränderungen auftreten sollten.

Nachdem es sich gezeigt hatte, daß an Kaninchen durch die technischen Schwierigkeiten keine endgültigen Resultate zu erzielen waren, wurden die Versuche an zwei großen Hunden fortgesetzt. Die Tiere wurden mit Chloroform narkotisiert und dann tracheotomiert, und die Kanüle mittels einer Schnur um den Hals festgebunden, nachdem sie neben der Wunde durch einige Nähte fixiert worden war. Diesen Eingriff überstanden die Hunde sehr gut. Hier und da kam es vor, daß eines der Tiere sich die Kanüle herausgekratzt hatte. Sie konnte aber fast immer ohne große Schwierigkeiten wieder eingesetzt werden. Nur einmal mußte retracheomiert werden, da es sich als unmöglich erwies, die Metallkanüle ohne neuerlichen operativen Eingriff wieder einzuführen. Auch bei den Hunden war es ganz deutlich, daß in den ersten Tagen nach der Tracheotomie eine starke Entzündung der Luftwege eintrat, denn die Hunde husteten und ließen rasselnde Geräusche bei der Atmung erkennen. Nach wenigen Tagen aber verloren sich diese Nebenerscheinungen wieder.

Nachstehend die genauen Angaben und Befunde:

Wolfshund Lux

25. XI. 1932. Tracheotomie in Äther-Chloroformnarkose. Metallkanüle.
5. XII. Innere Kanüle herausgerissen und nicht mehr eingesetzt.
7. XII. Kanüle herausgerissen und wieder eingesetzt.
10. XII. Kanüle herausgerissen und wieder eingesetzt.
14. I. 1933. Kanüle herausgerissen. Neue Kanüle eingesetzt.
12. II. Kanüle herausgerissen. Bis 16. II. ohne Kanüle.
16. II. Kanüle in Chloroformnarkose wieder eingesetzt.
6. III. Kanüle herausgerissen.
8. III. Kanüle wieder eingesetzt.
15. III. Kanüle herausgerissen.
18. III. Kanüle wieder eingesetzt.
28. III. Kanüle herausgerissen.
4. IV. Mit Chloroform getötet.

Spitz Teddy.

14. XII. 1932. Tracheotomie in Chloroformnarkose.
26. II. 1933. Kanüle herausgerissen.
2. III. Kanüle in Chloroformnarkose wieder eingesetzt.
19. IV. Mit Chloroform getötet.

Gesamtversuchszeit: Lux 18½ Wochen, Teddy 18 Wochen.

Histologische Untersuchung.

Lux: In den obersten Schichten der Trachea sieht man papillär gewuchertes Plattenepithel. Die Schleimhaut ist im ganzen verdickt und gefäßreich, zum Teil mit Rundzellen infiltriert. Der Knorpel ist intakt. Pulmonalwärts nimmt die Höhe des Plattenepithels ab und das zapfenförmige Wachs-

tum verschwindet. In den untersten Partien der Trachea sieht man nur noch ein glattes drei- bis vierschichtiges Plattenepithel, ohne zapfenförmiges Wachstum.

Teddy: Die Schleimhaut der ganzen Trachea ist von oben bis unten kaum noch in ihren Einzelheiten zu erkennen. Sie ist auffallend niedrig und sieht nekrotisch aus. Nur in den untersten Partien sieht man noch Zylinderepithel mit Schleimzellen. Flimmerepithel ist allerdings nicht erkennbar. Die Schleimhaut als solche ist auch nicht wesentlich verdickt. Keine besonders starke Gefäßfüllung. Knorpel o. B.

Aus den Hundeversuchen ersieht man also, daß die Tierversuche und die Untersuchungen an menschlichen Tracheotomien (Grossmann und Hofer) doch ihre Berechtigung haben, denn hierbei fand sich, daß tatsächlich das Plattenepithel in einem Falle einwandfrei das Zylinderepithel ersetzt hatte, während im 2. Falle zwar das Resultat nicht so eindeutig war, aber auch typische Veränderungen erkennen ließ. Interessant ist, daß der 2. Hund, bei dem die Veränderungen nicht so ausgeprägt waren, wiederholt seine Kanüle herausgerissen hatte. Diese Tatsache stünde auch mit den Versuchen der vorhergehenden Serie einigermaßen in Übereinstimmung.

C. Untersuchung an menschlichen Tracheotomiefällen.

Schließlich wurden als Ergänzung zu diesen Untersuchungen noch einige menschliche Präparate durchuntersucht. Die Mehrzahl dieser Fälle konnte jedoch nicht verwandt werden, da durch das jahrelange Lagern in Formalin die Schleimhaut teilweise gefault, teilweise ganz verloren gegangen war. Nur 3 Fälle konnten verwertet werden:

S. 766/30.

H. B., Landwirt, 59 Jahre.

1922: Operation wegen Kehlkopfstenose, Tracheotomie.

1930: Ileus, Cöcalfistel, Kreislaufschwäche, Exitus.

Diagnose: Carcinom des Kehlkopfes mit Übergreifen auf die Epiglottis Ödem der aryepiglottischen Falten rechts. Jauchiger Zerfall des Gewebes in der Umgebung der Tracheotomiewunde.

Tracheitis. Mikroskop.: Zellreiches Plattenepithelcarcinom mit reichlich Verhornung.

Mikroskopische Diagnose der Trachealschleimhaut: Leichte entzündliche Infiltration in der Submukosa bei starker Hyperämie. Epithel nirgends mehr erkennbar. Eine Schnittserie zeigt deutlich mehrschichtiges Plattenepithel, auf einer breiten Muskularis aufsitzend. An einigen Stellen sitzt allerdings zwischen Plattenepithel und Muskularis eine gefäßreiche, lockere Submukosa. Außerordentliche Vermehrung der Schleimdrüsen mit starker Sekretion. Die oberflächlichen Epithelschichten sind desquamiert.

S. 359/07.

Lungen- und Kehlkopftuberkulose mit Tracheotomie.

Mikroskopische Diagnose: Epithel der Trachealschleimhaut erhalten und o. B.

S. 116/30.

J. B., weibl., 3 Jahre.

10. I. 1930: Stenoseerscheinungen, Pertussis.

14. I. 1930: Intubation.

16. I. 1930: Reintubation. Nach 3 Stunden Tracheotomie.

19. I. 1930: Kanüle entfernt.

24. I. 1930: Pertussisanfall. Exitus.

Mikroskopische Diagnose: Trachealschleimhautepithel o. B.

Aus diesen 3 Fällen geht hervor, daß in einem Fall tatsächlich das Zylinderepithel ersetzt war, während in den beiden anderen Fällen nur normale Trachealschleimhaut zu erkennen war. Allerdings hat im Falle 116/30 die Tracheotomie nur 9 Tage bestanden (davon nur 3 Tage mit Kanüle), während im Falle 359/07 die Dauer der Tracheotomie nicht bekannt ist. Diese Ergebnisse sprechen also ebenfalls wieder im Sinne der Untersuchungen von Grossmann und Hofer.

Zusammenfassung.

Es sind bisher noch nicht sehr viele Untersuchungen über das Vorkommen von Plattenepithel in der menschlichen Trachea mitgeteilt worden. Auch lassen diese Mitteilungen, da sie noch nicht in genügend großen Reihenbeobachtungen durchgeführt sind, keine endgültige Stellungnahme über das physiologische Vorkommen von Plattenepithel in der menschlichen Trachea zu. Immerhin kann man so viel sagen, daß es 2 Möglichkeiten zur Erklärung dieses Vorkommens gibt: Die Keimversprengung (Derbe, Eichholtz) und die metaplastische Umwandlung (Kanthack, Heymann, Schnitzler). Neben dem physiologischen Vorkommen des Plattenepithels gibt es pathologische Vorgänge, bei denen mit großer Wahrscheinlichkeit Plattenepithel in der Trachea gefunden wird: bei Influenzakranken (Askanazy), im Randgebiet syphilitischer und tuberkulöser Geschwüre (Kanthack, Schridde), nach Gelbkreuzgasvergiftung (Hünermann), und bei chronischen Kanülenträgern (Grossmann, Hofer). Hieran ist eigentlich nur auffällig, daß bei Influenzakranken die Metaplasie schon nach verhältnismäßig sehr kurzer Zeit auftritt, während die experimentellen Untersuchungen dafür sprechen, daß es längerer Zeit bedarf, um die Metaplasie zustandekommen zu lassen.

Die von mir durchgeführten experimentellen Untersuchungen befaßten sich einerseits mit der Nachprüfung der Inhalationsversuche von Grossmann und Hofer.

Die Autoren hatten beim Meerschweinchen nach etwa halbstündiger Chloroformnarkose deutliche Veränderungen der Trachealschleimhaut beobachten können, im Sinne von Epitheldefekten an zahlreichen Stellen, doppelkernigen Zellen sowie Zellen mit eingeschnürten Kernen und anderen Kern-

veränderungen. Das Fehlen einer Metaplasie führten sie darauf zurück, daß die Basalmembran überall erhalten war.

Diese Versuche konnten in keiner Weise bestätigt werden. 12 Meerschweinchen, die der von Grossmann und Hofer angegebenen Behandlung unterzogen wurden, zeigten histologisch keinerlei Veränderungen. Die Tiere wurden bis zu $1^3/_4$ Stunden lang mit Chloroform oder Äther narkotisiert und wurden dann in verschieden langen Zeitabständen nach der Narkose getötet.

Bei der histologischen Untersuchung konnte aber kein pathologischer Befund erhoben werden. Eine Erklärung der vollkommen verschiedenen Ergebnisse der Untersuchungen von Grossmann und Hofer und der meinigen konnte nicht gefunden werden.

Weiterhin wurden die Untersuchungen von Grossmann und Hofer an der Trachealschleimhaut chronischer Kanülenträger im Tierversuch nachgeprüft. Grossmann und Hofer hatten bei solchen Tracheen schwerwiegende Veränderungen gefunden, deren auffälligste eine Metaplasie des Flimmerepithels zu Plattenepithel war. Dieses neuentstandene Plattenepithel reichte bis tief in die Hauptbronchien hinein und zeigte dort einen ganz allmählichen Übergang vom Plattenepithel zum Flimmerepithel.

Die an 21 Kaninchen durchgeführten Versuche, durch Einführen einer Metall- oder Gummikanüle oder durch Einnähen einer Trachealöffnung in die Haut die von Grossmann und Hofer beim Menschen gefundenen Veränderungen zu erzeugen, hatten ein negatives Ergebnis. Die verschiedenen Arten der Luftzuführung mußten deshalb angewandt werden, weil sich bei den kleinen räumlichen Verhältnissen am Kaninchen große technische Schwierigkeiten ergaben, die in hochgradigen Entzündungserscheinungen am gesamten Respirationstrakt und in Aspiration von Tierstallschmutz mit nachfolgender Bronchopneumonie bestanden. Nur bei einem von diesen 21 Tieren wurde Plattenepithel gefunden, während alle anderen Tiere zwar mehr oder minder hochgradige Entzündungserscheinungen, aber keinerlei Zeichen von Metaplasie zeigten.

Die durch die oben beschriebenen technischen Schwierigkeiten bedingte kurze Versuchsdauer läßt jedoch kein endgültiges Urteil zu, denn die übrigen Untersuchungen zeigten ja deutlich, daß es im allgemeinen längerer Zeit bedarf, um Metaplasien auf diesem Wege zustandekommen zu lassen. Bemerkenswert ist noch, daß sich bei den Kaninchen, die eine Trachealöffnung in die Haut eingenäht bekamen, in der an diesem Orte entstandenen Narbe nirgendwo auffällige Veränderungen beobachtet werden konnten.

Um die bei den Kaninchen aufgetretenen Schwierigkeiten zu umgehen, wurden die Untersuchungen an 2 großen Hunden fortgesetzt, die 18 Wochen lang eine Metallkanüle trugen. Hier fanden sich dann typische Veränderungen im Sinne von papillär gewuchertem Plattenepithel, welches bis zum unteren Ende der Trachea reichte und dann immer flacher wurde.

Außer an diesen Hunden konnten die Befunde von Grossmann und Hofer noch an 3 Fällen beim Menschen nachgeprüft werden, von denen 2 Fälle, die allerdings nur wenige Tage eine Trachealkanüle getragen

hatten, keinen pathologischen Befund ergaben, während ein Fall, der 8 Jahre lang eine Kanüle getragen hatte, die von Grossmann und Hofer beschriebenen Veränderungen in weitgehendem Maße zeigte.

Ergebnisse.

1. Plattenepithel kommt in der menschlichen Trachea entweder metaplastisch oder durch Keimversprengung vor.

2. Die von Grossmann und Hofer beschriebenen Veränderungen an der Trachea des Meerschweinchens nach Inhalationstrauma konnten nicht bestätigt werden.

3. Bei experimenteller Tracheotomie an 21 Kaninchen konnte nur einmal die Umwandlung von Flimmerepithel in Plattenepithel nachgewiesen werden, während alle übrigen Tiere nur nekrotisierende Entzündungsprozesse aufwiesen.

4. Bei Hunden konnte nach experimenteller Tracheotomie prinzipiell eine Umwandlung des Zylinderepithels in Plattenepithel gefunden werden.

5. Bei den wenigen untersuchten menschlichen Fällen von Tracheotomie konnte in einem Falle, der 8 Jahre lang eine Kanüle trug, Plattenepithel in der Trachea gefunden werden.

6. Das Plattenepithel in der Trachea nach Tracheotomie ist meines Erachtens auf metaplastische Umwandlung, infolge der andauernden unphysiologischen Einwirkung der Atmungsluft zurückzuführen. Es bedarf längere Zeit, um diese Umwandlung zustande kommen zu lassen.

Literatur: M. Askanazy: Über die Veränderungen der großen Luftwege, besonders ihre Epithelmetaplasie bei der Influenza. Korrespondenzbl. Schweizer Ärzte 1919, Nr. 15. — Bockendahl A.: Über die Regeneration des Trachealflimmerepithels. Arch. mikrosk. Anat. 1885, Bd. 24. — Brancha: Zitiert nach Citelli. — Canthack: Studien über die Histologie der Larynxschleimhaut. Virch. Arch. 1890, Bd. 119—120. — Citelli: Über die Vernarbung der Trachealwunden nach Tracheotomie. Virch. Arch. 1908, Bd. 20. — M. Derbe: Über das Vorkommen von Pflasterepithel in Zylinderepithel tragenden Schleimhäuten. Inaug.-Diss. Königsberg 1892. — P. Eichholtz: Experimentelle Untersuchungen über Epithelmetaplasie. Arch. klin. Chir. 1920, Bd. 65. — Grossmann und Hofer: Über die Veränderung der Trachealschleimhaut bei chronischen Kanülenträgern. Festschrift Hajek 1921 Mschf. Ohrenheilk. usw. — Dieselben: Zur Regeneration des Trachealflimmerepithels. Zschr. Hals- usw. Heilk. Kongreßbericht 1922. — M. Hajek: Pathologie und Therapie der Erkrankungen des Kehlkopfes, der Luftröhre und der Bronchien. Leipzig 1932, Kurt Kabitzsch. — P. Heymann: Histologie der Schleimhaut des Kehlkopfes und der Luftröhre. Handb. Laryng. Rhin. I. Band 1. — Th. Huenermann: Über histologische Untersuchungen an der Luftröhrenschleimhaut nach Einwirkung von Bakterien und Bakterientoxinen. Passow-Schäfers Beitr. 29, S. 280—297, 1931. — Ders.: Kehlkopfkrebs nach Gelbkreuzgasvergiftung. Ein Beitrag zur Genese des Krebses. Zschr. Lar. 17, S. 369—376, 1929. — Kahler: Wien. med. Wschr. 1908, Nr. 16. — Kaufmann: Lehrb. spez. path. Anat. 1922, S. 257. — Kawamura R.: Beiträge zur Frage der Epithelmetaplasie. Virch. Arch. 1911, Bd. 203. — E. Ohloff: Über Epithelmetaplasie und Krebsbildung an der Schleimhaut von Gallenblase und Trachea. Inaug.-Diss. Greifswald 1891. — A. Schnitzler: Beitrag zur Kenntnis der Trachealschleimhaut. Inaug.-Diss. München 1893. — Schridde: Die ortsfremden Gewebe des Menschen. Fischer, Jena 1909. — Stöhr: Lehrb. der Histologie. — Streit: Vernarbung der Schnittwunden des Kehlkopfes und der Luftröhre. Arch. Laryng. Rhin. 1908, Bd. 20.

R. Spies & Co. Wien

Lebenslauf

Ich wurde am 22. Juli 1910 zu Straßburg im Elsaß, als Sohn des Direktors Ludwig Baer und seiner Ehefrau Clara geb. Mainzer geboren. Von 1916 bis 1919 besuchte ich das Lyzeum in Straßburg und nach erfolgter Übersiedelung meiner Eltern nach Frankfurt a. M. von 1920 bis 1928 das Realgymnasium Musterschule, wo ich meine Reifeprüfung 1928 bestand. Ich studierte dann in Frankfurt a. M. und Heidelberg und bestand im Sommersemester 1930 in Heidelberg die ärztliche Vorprüfung. Die darauf folgenden Semester studierte ich in Wien, Berlin und zuletzt in Frankfurt a. M., wo ich im Herbst 1933 die ärztliche Staatsprüfung bestand.

Ich benutze gern die Gelegenheit, um Herrn Professor Dr. med. Joseph Berberich für die Überlassung der vorliegenden Arbeit und für seine liebenswürdige Anleitung meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Ebenso möchte ich Herrn Professor Oppikofer für die Abgabe seines Votums meinen herzlichsten Dank sagen.